

First Hit

L3: Entry 1 of 2

File: JPAB

May 30, 1979

PUB-NO: JP354067038A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 54067038 A
TITLE: REMEDY FOR PEPTIC ULCER

PUBN-DATE: May 30, 1979

INVENTOR-INFORMATION:

| NAME | COUNTRY |
|-------------------|---------|
| YOSHIDA, KOICHI | |
| NINOMIYA, HIROSHI | |
| SATO, FUMIHIRO | |
| ISHII, YASUO | |
| FUJII, YUICHI | |

ASSIGNEE-INFORMATION:

| NAME | COUNTRY |
|----------------------|---------|
| NIPPON KAYAKU CO LTD | |

APPL-NO: JP52131529
APPL-DATE: November 4, 1977

INT-CL (IPC): A61K 31/78

ABSTRACT:

PURPOSE: To prepare a remedy for peptic ulcer, which melts uniformly without forming undissolved lump, and is easy to take, by mixing powder of polyacrylic acid alkali metal salt with oils and fats.

CONSTITUTION: A remedy for peptic ulcer is prepared by mixing (A) 100 parts by weight of powder of sodium or potassium salt of polyacrylic acid having a molecular weight of 1,000,000~10,000,000, pref. 1,000,000~5,000,000, and a particle size to pass a sieve of 80 mesh, pref. to pass 150 mesh, with (B) ≥ 80 parts, pref. 100~2,000 parts of oils and fats which are liquid at normal temperature (e.g. sesame oil) or melt by body heat (e.g. hydrogenated animal or vegetable oils).

COPYRIGHT: (C)1979, JPO&Japio

First Hit

End of Result Set

L3: Entry 2 of 2

File: DWPI

May 30, 1979

DERWENT-ACC-NO: 1979-51394B

DERWENT-WEEK: 197928

COPYRIGHT 2007 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Peptic ulcer remedy - comprising alkali metal polyacrylate and oil or fat

PATENT-ASSIGNEE:

ASSIGNEE CODE
NIPPON KAYAKU KK NIPK

PRIORITY-DATA: 1977JP-0131529 (November 4, 1977)

Search Selected

Search ALL

Clear

PATENT-FAMILY:

| PUB-NO | PUB-DATE | LANGUAGE | PAGES | MAIN-IPC |
|---|------------------|----------|-------|----------|
| <input type="checkbox"/> <u>JP 54067038 A</u> | May 30, 1979 | | 000 | |
| <input type="checkbox"/> <u>JP 86000806 B</u> | January 11, 1986 | - | 000 | |

INT-CL (IPC): A61K 31/78; A61K 47/00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 54067038A

BASIC-ABSTRACT:

Remedy for peptic ulcer comprises alkali metal polyacrylate powder and oil and fat.

EXAMPLE

Sodium polyacrylate (PANA) crude granules (molecular wt. ca. 3700000, 16-60 mesh) was pulverized to give powder. The powder was passed through a 150 mesh sieve. The PANA powder (250 parts) was dispersed and suspended in oil comprising 20 parts of glycerine monostearate and 250 parts of purified sesame oil. Resultant suspension was covered with a soft capsule base comprising 250 parts of gelatin, 75 parts of glycerine, 2 parts of titanium oxide, 1.8 parts of methyl para-hydroxybenzoate and 0.2 parts of propyl para-hydroxybenzoate to give soft spherical capsules contg. 250 mg of PANA per capsule.

TITLE-TERMS: PEPTIC ULCER REMEDY COMPRIZE ALKALI METAL POLYACRYLATE OIL FAT

DERWENT-CLASS: A14 A96 B04

CPI-CODES: A04-FO4A; A12-V01; B04-B01B; B04-B01C; B04-C03B; B05-A01A; B12-E08;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 *01*
Fragmentation Code
V772 V780 V742 A111 A960 A970 C710 J171 H721 M630
M431 M510 M520 M530 M540 P738 M782 R000 M423 M902

POLYMER-MULTIPUNCH-CODES-AND-KEY-SERIALS:

Key Serials: 0041 0044 0047 0050 0053 0231 0409 1986 2001 2503 2541 2585 2651 2766

Multipunch Codes: 011 04- 06- 074 075 076 09& 09- 10& 10- 17& 230 231 24- 256 332
393 397 525 575 583 589 592 593 645 688

⑪公開特許公報 (A)

昭54-67038

⑩Int. Cl.²
A 61 K 31/78識別記号 ⑪日本分類
A C L 30 G 192.3
30 H 342⑪内整理番号
6617-4C

⑩公開 昭和54年(1979)5月30日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑩消化性潰瘍治療剤

千葉県東葛飾郡浦安町当代島34

⑩特願 昭52-131529

⑩発明者 石井靖男

⑩出願 昭52(1977)11月4日

柏市千代田1-2-8

⑩発明者 吉田功一

藤井祐一

草加市弁天町320-69
同 二宮宏
狭山市水野791-31

与野市上落合1039

佐藤文弘

⑩出願人 日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内1丁目2
番1号

⑩代理人 弁理士 竹田和彦

明細書

1. 発明の名称

消化性潰瘍治療剤

2. 特許請求の範囲

ポリアクリル酸アルカリ金属塩の粉末と油脂とからなる消化性潰瘍治療剤

3. 発明の詳細な説明

本発明はポリアクリル酸アルカリ金属塩の粉末と油脂とからなる消化性潰瘍治療剤に関するものである。

ポリアクリル酸アルカリ金属塩が消化性潰瘍治療薬として有用であることは例えば西独特許公開明細書第2412090号により公知であるが、この薬剤を草味でヒトに経口投与した場合、その強い粘着性のため、粉末のままでは服用が困難である。又服用後も胃内で所謂ママコと云われる塊状となり、胃、十二指腸粘膜への充分な附着は期待し難く無駄に多量を投与せねばならない。従つてポリアクリル酸アルカリ金属塩を水に溶解させ

た状態で服用させるのが最も理想的であるが、本剤が水に均一に溶解するには20時間以上を要するため実用的ではない。

一方ポリアクリル酸アルカリ金属塩の粉末を親水性有機溶媒中で水と接触させ、得られる塊状物を碎いてオコシ顆粒状となし、これに常温において固体の水溶性ポリエチレングリコール類もしくはポリオキシエチレン誘導体、またはそれらと常温固体の高級脂肪酸もしくは高級脂肪酸エステルとの混合物でコーティングした水易溶性顆粒状ポリアクリル酸金属塩が公知である(特開昭50-135251号公報参照)がこの顆粒は実用的な効果を期待するためにはコーティング剤を主薬のポリアクリル酸アルカリ金属塩に対して20%以上使用しなければならないため消化性潰瘍治療薬として用いることには難点がある。

そこで本発明者らはポリアクリル酸アルカリ金属塩の物性を勘案して、消化性潰瘍治療薬としての薬効が期待でき、服用が容易で、しかも製造可能な製剤について鋭意検討した結果、ポリアクリ

ル酸アルカリ金属塩の粉末と油脂とからなる製剤は、これを水の中に投入し、ゆるく攪拌すると急速に粘稠となり、ポリアクリル酸アルカリ金属塩が完全に均一に溶解することを見出した。又、ラットにシステアミン塩酸塩を投与する前に、本発明による製剤を投与すると無投与群に比して明瞭な抗十二指腸潰瘍効果のあることを見出した。

本発明は上記知見に基づいて完成されたものである。すなわち本発明はポリアクリル酸アルカリ金属塩の粉末と油脂とからなる消化性潰瘍治療剤に関するものである。

本発明におけるポリアクリル酸アルカリ金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩などがあげられ、その分子量は100万～1000万、好ましくは100万～500万がよい。又、その粒度は80メッシュを通過するもの、好ましくは150メッシュを通過するものがよい。

本発明で使用される油脂は常温で液体、又は体温(37°C前後)で液体となるものならいざれでもよく、常温で液体の油脂としては例えば、ゴマ

坐剤
剤：錠剤などのような一定の形にしたものと投与するものがよい。

次に本発明の消化性潰瘍治療剤の効果について実験例により説明する。

実験例 1 水に対する溶解性

1) 試料の調製

(1) 平均分子量約340万のポリアクリル酸ナトリウム(以下「PANA」という。)32～80メッシュの細粒(対照品、試料A)

(2) 特開昭50-133251号記載の方法により、試料AのPANA 97部を、加熱したポリエチレングリコール6000 3部に添加し、小型万能混合機(プラネットリーミキサー)で混合しながら冷却固化させ、得られた顆粒の集合塊を強制過整粒した20～65メッシュのポリエチレングリコール3%コーティング顆粒。(対照品、試料B)

(3) 試料AのPANAを粉碎し150メッシュを通過したPANA 20部をゴマ油80部に加えよく攪拌して均一に分散した本発明品(試料C)

(4) 試料CのPANA(150メッシュ通過品)

油、ラツカセイ油、大豆油、オリーブ油、トウモロコシ油、ナタネ油、ヌカ油、ヤシ油、ケシ油などの食用油や、合成の脂肪酸グリセリドがあげられ、又、体温で熔融する油脂として、水素添加動植物油、ウイテップゾール類(脂肪酸グリセリド、ダイナミックノーベル社製)ゴマ油とミクロウの混合物などがあげられる。

ポリアクリル酸アルカリ金属塩と油脂との混合割合は特に制限はないが実用上ポリアクリル酸アルカリ金属塩1に対し、油脂0.8以上、好ましくは1～20がよい。

本発明の消化性潰瘍治療剤を製造するには、まず粗粒状のポリアクリル酸アルカリ金属塩を粉碎、篩過し、ついでこの粉末を液体状の油脂の中に投入し、よく攪拌すればよい。この油脂には必要に応じて分散剤、増粘剤をあらかじめ加えておいてもよい。

本発明の消化性潰瘍治療剤はそのまま、あるいは水に溶解させ、ゾンデ等により胃に直接投与することもできるが通常は軟カプセルや硬カプセルに充填するか、又は油脂が常温で固体の場合は錠

10部を40°Cで熔融したウイテップゾールH15®90部に加え、よく攪拌して均一に分散した後、坐剤用プラスチック製コンテナに入れ冷却し、砕弾形とした本発明品(試料D)

2) 実験方法

37°Cの水1ℓIC50 r.p.m.の速度で攪拌しながら全量が溶解したとき0.5%のPANA濃度になるように各試料を添加し、その回転速度で攪拌し溶解させた。溶解速度の測定は粘度を特性値とし、各時間毎に攪拌を止め東京計器社製R型回転粘度計ロータ16.2スピンドルを試料溶液に挿入し、60 r.p.m.で測定した。

3) 実験結果

実験結果を図1に示す。この図からわかるように、500 c.p.になるのに試料Cでは入れた直後、試料Dでは約1.25分であるのに対し、対照試料Bでは6.8分を要した。試料Aでは30分後でもその粘度に達しない。又、900 c.p.になるのに試料Cでは2.2分、試料Dでは7.7分であるのに対し対照試料Bでは22.5分を要した。

以上のことから本発明品の溶解性は対照と比較し、非常にすぐれていることがわかる。

試料溶液を観察してみると、試料C、Dはママコの生成がなく、試料投入後すぐPANA粒子が存在しなくなるのに対し対照試料Aはママコが多量に生成し、又、対照試料Bはママコの生成は抑制されたもののPANA粒子が長時間存在していた。

本発明の試料の場合にママコの生成が抑制され溶解性が大幅に改善されたのは油脂がPANA粒子の周囲に存在することにより粒子同士の粘着が抑制され、微細なPANA粒子のまま溶解していくためと思われる。

なお本実験において150メッシュを通過したPANAを対照として使用しなかつた理由はこのものを水に投入した場合、大きなママコが生成し、実験の意味がないからである。

実験例2 ラットのシステアミン塩酸塩皮下注射による実験潰瘍に対する効果

1) 試料の調製

試料A、Bは、水20ml/Kgに對し125mg/Kg、250mg/Kgを加え急速に分散、攪拌し、経口用金属製ソンデを用いてラットに投与した。

試料C～Fは予め水10ml/Kgをラットに投与した後、経口用金属製ソンデを用いて投与した。PANAの投与量は125mg/Kg、250mg/Kg、500mg/Kgの3水準である。

3) 実験結果

実験結果は次表の通りである。

- (1) 実験例1で用いた試料A(試料A)
- (2) 実験例1で用いた試料B(試料B)
- (3) 実験例1で用いた試料CのPANA
(150メッシュ通過品)とゴマ油の割合が5部対95部である本発明品(試料C)
- (4) 実験例1で用いた試料CのPANA
(150メッシュ通過品)とゴマ油の割合が10部対90部である本発明品(試料D)
- (5) 実験例1で用いた試料C(試料E)
- (6) 実験例1で用いた試料CのPANA
(150メッシュ通過品)とゴマ油の割合が40部対60部である本発明品(試料F)

2) 実験方法

日本チャールスリバーSD系雄性ラット(平均体重220g)を24時間絶食後、システアミン塩酸塩400mg/kgを皮下投与し、ただちに各試料を投与した。システアミン投与18時間後に屠殺し、実体顕微鏡(×10)下で十二指腸部潰瘍面積(mm²)を測定しUlcer Indexとした。各試料の投与方法は、以下の通りである。

| 試料 | 試料内容 | 投与量 mg/Kg | ラット 数 | 注1) Ulcer Index mm ² | | 抑制 効果 % |
|----|------------------------|--------------|----------|---------------------------------------|-----|---------------|
| | | | | 注2) | 注3) | |
| A | PANA細粒 | 125 | 20 | 17.9±2.8 | | 13.1 |
| | | 250 | # | 15.4±3.2 | | 25.2 |
| B | 公知の方法による コーティング顆粒 | 125 | # | 16.1±2.7 | | 21.8 |
| | | 250 | # | 12.9±2.4 | | 57.4 |
| C | 本発明品 PANA:ゴマ油=5:95 | 125 | # | 4.5±2.7 | | 78.5 |
| | | 250 | # | 4.4±2.2 | | 78.5 |
| | | 500 | # | 2.6±1.9 | | 87.4 |
| D | 本発明品 PANA:ゴマ油=10:90 | 125 | # | 3.7±1.7 | | 82.0 |
| | | 250 | # | 4.2±2.3 | | 79.5 |
| | | 500 | # | 2.0±2.5 | | 90.3 |
| E | 本発明品 PANA:ゴマ油=20:80 | 125 | # | 3.4±2.2 | | 83.5 |
| | | 250 | # | 4.0±1.8 | | 80.6 |
| | | 500 | # | 0.3±0.1 | | 98.5 |
| F | 本発明品 PANA:ゴマ油=40:60 | 125 | # | 2.9±2.1 | | 85.7 |
| | | 250 | # | 0.8±0.6 | | 95.9 |
| | | 500 | # | 1.6±1.5 | | 92.1 |
| | PANA無投与群 | 0 | 40 | 20.6±2.5 | | — |

注1 潰瘍面積を示す

注2 ±以下の数字は標準誤差を示す

上表から明らかのように、本発明の試料は公知の試料(A、B)に比してUlcer Index(mm²)、

抑制効果(%)の点で優れており格段の差がある。本発明品の投与群においては、潰瘍の発生の抑制を完全に行つたラットが最低数匹はおり、試料E 500mg投与群では、20匹中15匹ラットの潰瘍抑制が完全であつた群すらある。試料Aでは、ママコが形成され又試料Bでもママコの形成は抑制されたもののPANA粒子の溶解が不十分なまま投与せざるを得なかつた。

一方、試料C, D, E, Fではママコの形成が完全に阻止され投与後すぐ溶解する。このためにPANAが潰瘍に対して有効に作用するものと考えられる。

以下実施例により本発明を更に詳細に説明する。

実施例1

PANA粗粒(分子量約370万、16メッシュ～60メッシュ)を粉碎して、粉末となし、これを150メッシュで篩過する。このPANA粉末250部をモノステアリン酸グリセリン20部及び精製ゴマ油250部よりなる油に分散懸濁させる。この懸濁液をゼラチン250部、グリセリ

ブセル剤とする。

実施例5

実施例1と同様のPANA粉末(150メッシュ篩過品)500部を45°C加熱熔融したウイテツブゾールS-55(水素添加トリグリセライド)500部に加え、攪拌し乍ら40°C迄放冷する。
次いで錠剤の型に入れ1ヶ当りPANA 500mgを含有する固型PANA分散油性製剤を得る。

実施例6

実施例1と同様のPANA粉末(150メッシュ篩過品)20部をモノステアリン酸グリセリン2部、大豆油78部より成る油液に分散懸濁させる。この懸濁液をゼラチン250部、グリセリン75部、酸化チタン2部、バラオキシ安息香酸メチル1.8部、バラオキシ安息香酸プロピル0.2部よりなる軟カプセル剤で覆い、1カプセル当たりPANA 125mgを含有する軟カプセル球とする。

4 図面の簡単な説明

図1はPANA製剤の溶解曲線である。

AはPANA細粒(対照)、Bは公知のPAN

・ン75部、酸化チタン2部、バラオキシ安息香酸メチル1.8部、バラオキシ安息香酸プロピル0.2部よりなる軟カプセル剤で覆い、1カプセル当たりPANA 250mgを含有する軟カプセル球とする。

実施例2

実施例1と同様のPANA粉末(150メッシュ篩過品)250部を、予めモノステアリン酸アルミニウム4部、精製ゴマ油246部より成る懸濁液をN₂ガス雰囲気中で130°Cに加熱し、放冷して得た半透明のやや粘稠な油溶液に加えよく攪拌、分散する。次いでこれを実施例1の方法に準じて軟カプセル球とする。

実施例3

実施例1に準じて作つたPANA・油懸濁液を硬カプセルに充填しゼラチン溶液でキャップとボディーをシールし硬カプセル剤とする。

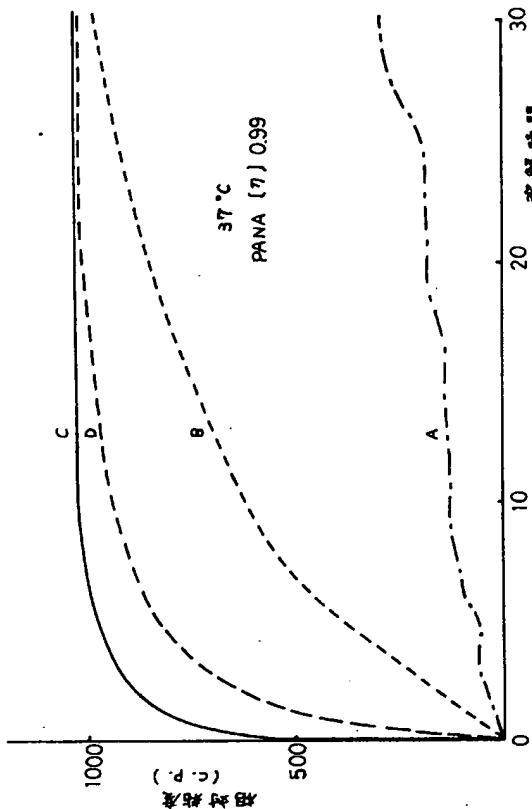
実施例4

実施例2に準じて作つたPANA・油懸濁液を硬カプセルに充填し実施例3の方法に準じて硬カ

Aコーティング顆粒(対照)、CはPANAとゴマ油とからなる本発明品、DはPANAとウイテツブゾールH-15(?)とからなる本発明品を示す。

特許出願人 日本化薬株式会社

図一六



補正の内容

- 明細書、2ページ、下から9行目の「参照」が、「」に訂正する。
- 同、3ページ、1~2行の「製剤は、」を「製剤が、」に訂正する。
- 同、同ページ、6行目の「投与すると」を「投与すると、」に訂正する。
- 同、4ページ、6行目の「ノーベル社製」を「ノーベル社製」、「」に訂正する。
- 同、同ページ、9行目の「制限はないが」を「制限はないが、」に訂正する。
- 同、同ページ、下から7行目の「投入し、」を「投入して」に訂正する。
- 同、同ページ、下から2行目の「できるが」を「できるが、」に訂正する。
- 同、5ページ、初行の「一定の形にしたもの」を「一定の形のものにするかして」に訂正する。
- 同、6ページ、2~3行の「分散した後、」を

特開昭54-67038(5)
手続補正書

昭和53年12月13日

特許庁長官 熊谷 勝二 様

1. 事件の表示 昭和52年特許願第131529号

2. 発明の名称 消化性潰瘍治療剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都千代田区九の内一丁目2番1号

(408) 日本化薬株式会社

代表者 取締役社長 近藤 茂三

4. 代理人

東京都千代田区九の内一丁目2番1号

日本化薬株式会社内

(6126)弁理士 竹田 和彦

5. 補正命令の日付 (自発)

6. 補正により増加する発明の数

なし

7. 補正の対象

明細書の「発明の詳細を説明」の欄

8. 補正の内容

別紙の通り

「分散させた後、」に訂正する。

10. 同、同ページ、下から6行目の「なるのに」を「なるのが」に訂正する。

11. 同、同ページ、下から5行目の「1.25分」を「1.25分後」に訂正する。

12. 同、同ページ、下から3~2行の「なるのに……である」を「なるのが試料Cでは2.2分後、試料Dでは2.7分後である」に訂正する。

13. 同、7ページ、1~2行の「比較し、」を「比較して」に訂正する。

14. 同、同ページ、5行目の「対し」を「対し、」に訂正する。

15. 同、同ページ、10行目の「改善されたのは」を「改善されたのは、」に訂正する。

16. 同、同ページ、下から6行目の「理由は」を「理由は、」に訂正する。

17. 同、8ページ、下から6行目の「絶食後、」を「絶食させ、」に訂正する。

18. 同、同ページ、下から5行目の「皮下投与し」を「皮下投与した後」に訂正する。

19. 同、11ページ、2~12行の「本発明品の……考えられる。」を「すなわち、本発明品の投与群においては、潰瘍の発生の抑制が完全に行われたラットが最低数匹はおり、特に試料Eを500mg投与した群では20匹中15匹の潰瘍抑制が完全であつた。

試料ではママコが形成され、又試料Bではママコの形成は抑制されたもののPANNA粒子の溶解が不十分であつたが、何れもそのまま投与せざるを得なかつた。一方、試料C, D, E, Fではママコの形成が完全に阻止され投与後すぐ溶解したために、PANNAが潰瘍に対して有效地に作用したものと考えられる。」に訂正する。

20. 同、同ページ、下から5行目の「粉碎して、」を「粉砕して」に訂正する。

21. 同、同ページ、下から5行目及び13ページ、下から10行目の「クリセリン」を「クリセリド」に訂正する。

22. 同、12ページ、下から10~9行の「に加えよく攪拌、分散する。」を「に加え、よく攪拌して分散させる。」に訂正する。

23. 同、同ページ、下から5行目の「充填し」を「充填し、」に訂正する。

24. 同、同ページ、下から4行目の「シールし」を「シールして」に訂正する。

25. 同、13ページ、4行目の「500部を45°C」を「500部を、45°Cに」に訂正する。

26. 同、同ページ、5行目の「S-55」を「S55[®]」に訂正する。

27. 同、同ページ、7行目の「型に入れ」を「型に入れ、」に訂正する。

以上